

# A diabéteszes és iszkémiás vesekárosodás patomechanizmusának vizsgálata és új kezelési lehetőségei

Doktori tézisek

**Dr. Bánki Nóra Fanni**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Fekete Andrea egyetemi tanársegéd, Ph.D.  
Programvezető: Dr. Tulassay Tivadar, egyetemi tanár, az MTA  
rendes tagja

Hivatalos bírálók: Dr. Szabó Tamás egyetemi docens, Ph.D.  
Dr. Kökény Gábor, egyetemi adjunktus, Ph.D.

Szigorlati biz. elnöke: Dr. Prohászka Zoltán, egyetemi tanár, Ph.D.  
Bíráló biz. tagjai: Dr. Fülöp Norbert, belgyógyász, Ph.D.  
Dr. Soós Pál, egyetemi tanársegéd, Ph.D.

Budapest  
2013

## Bevezetés

A krónikus veseelégtelenség (KVE) világszerte folyamatosan emelkedő megjelenése jelentős népegészségügyi és gazdasági probléma. A növekvő tendencia oka a KVE háttérében álló legjelentősebb kóroki tényező, a diabétesz mellitusz járványszerű előfordulása: a WHO előrejelzése szerint, 2030-ra megduplázódik a cukorbetegek száma. A cukorbetegség hosszútávú szövődményeként kialakuló diabéteszes nefropátia (DNP) a felnőttkori KVE és végstádiumú veseelégtelenség vezető oka.

A DNP patomechanizmusának két meghatározó tényezője a direkt glükóztotoxicitás és a diabéteszben aktiválódott renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS), melyek a vese fibrotikus átalakulását indukálják. A fibrózis egyik első lépése az epiteliális-mezenhimális tranzíció (EMT), mely során az epitelsejtek alfa-simaizom-aktint ( $\alpha$ SMA) kezdenek termelni.

Munkacsoportunk hosszú ideje tanulmányozza a DNP progressziójában szerepet játszó mechanizmusok molekuláris háttérét. Korábbi vizsgálataink alapján az angiotenzin (Ang) II fokozza a DNP progresszióját, melynek háttérében a vesefunkció szempontjából nélkülözhetetlen nátrium/kálium ATP-áz (NKA) károsodása központi jelentőségű. Az aktuális irodalmi adatok azonban a DNP progressziójában az Ang II mellett az aldoszteronnak is jelentős kóroki szerepet tulajdonítanak, bár a pontos patomechanizmus továbbra is tisztázatlan.

Napjainkban a nemzetközi és hazai terápiás ajánlások az Ang II gátló szerek adását javasolják a DNP kezelésére. Ugyanakkor számos adat bizonyítja, hogy ez a kezelési protokoll nem lassítja a kívánt mértékben a vesekárosodás progresszióját, a betegek jelentős hányadánál továbbra is végstádiumú veseelégtelenség alakul ki.

A végstádiumú veseelégtelenség kezelésének elsődleges módja a vesetranszplantáció (NTx). A NTx hosszú távú kimenetelét számos allogéntől függő és független tényező befolyásolja. Az

allogéntól független faktorok közül a vese iszkémia/reperfúziós (I/R) károsodása a legjelentősebb. Korábbi kísérleteinkben igazoltuk, hogy a nőstények jobban ellenállnak a vese I/R károsodásának, aminek hátterében a nőstényekben megfigyelhető alacsonyabb endotelin szint és stabilabb NKA áll. Nemrégiben igazolódott, hogy a Sigma-1 receptor (Sigma-1R) agonista fluvoxamin (FLU) protektív a szív és az agy hipoxiás károsodásával szemben.

Az értekezés tárgyalja a diabéteszes vesekárosodás patomechanizmusát, kiemelve a fokozott RAAS aktivitás következményeit, valamint ismerteti a vesetranszplantátum hosszútávú túlélése szempontjából központi jelentőségű I/R károsodás legfontosabb patofiziológiai folyamatait. Kísérleteink célja a különböző RAAS gátlók monoterápiás hatékonyságának összehasonlítása, illetve egy új jelátviteli kaszkád, a Sigma-1R – nitrogén-monoxid szintáz (NOS) útvonal hatásának vizsgálata a vesekárosodás megelőzése szempontjából.

## Célkitűzések

Kísérleteinkben a DNP progresszióját befolyásoló folyamatokat és az I/R patomechanizmusában szerepet játszó molekulákat, valamint mindkét kórállapot új terápiás lehetőségeit vizsgáltuk. A következő kérdésekre kerestük a választ.

### 1. DNP:

- a. Az egyes RAAS gátlók monoterápiában alkalmazva hogyan befolyásolják a diabétesz indukálta szöveti és funkcionális vesekárosodást?
- b. Hogyan módosítják diabéteszben a RAAS gátlók az EMT folyamatát és a NKA működését?
- c. Befolyásolja-e a hiperglikémia - ozmotikus hatásától függetlenül - a fenti folyamatokat?

## 2. I/R:

- a. A Sigma-1R agonista FLU javítja-e a túlélést renális I/R-t követően?
- b. Mérsékli-e a FLU a posztiszkémiás strukturális és funkcionális vesekárosodást?
- c. Hogyan befolyásolja a FLU a renális Sigma-1R – Akt - NOS rendszert?
- d. A FLU renális I/R kapcsán kifejtett hatásai Sigma-1R specifikusak-e?

## Módszerek

Állatkísérleteink során ivarérett hím, Wistar patkányokat használtunk.

1. DNP – streptozotocinnal (STZ, 65 mg/ttkg *ip.*) indukált diabétesz öt hetes fennállása után 2 hétig kezeltük az állatokat *per os*: enalaprillal (40 mg/ttkg/nap), loszartánnal (20 mg/ttkg/nap), spironolaktonnal vagy eplerenonnal (50-50 mg/ttkg/nap). Kontrollként kezeletlen diabéteszes és egészséges állatok szolgáltak (n=8/csoport).

A RAAS gátló kezelést megelőzően, valamint közvetlenül leölés előtt mértük az állatok vérnyomását és pulzusát. A 2 hetes kezelést követően vizsgáltuk a metabolikus és renális paramétereket, a vesék szövettani károsodását, és a renális  $\alpha$ SMA és NKA fehérjék mennyiségbeli és lokalizációs változását.

HK-2 proximális tubulussejteket normális (5 mM), magas glükóz (35 mM), illetve magas mannóz tartalmú (5 mM glükóz + 30 mM mannóz) koncentrációjú tápoldatban tenyésztettünk, majd 72 óráig kezeltük *enalaprillal* (1  $\mu$ M), *loszartánnal* (10  $\mu$ M), *spironolaktonnal* (200 nM) vagy *eplerenonnal* (10  $\mu$ M). A NKA expressziót Western-blottal mértük.

2. I/R - Uninefrektomizált hím Wistar patkányokat 50 perces renális I/R károsodás előtt 30 perccel *i.p.* kezeltünk vehikulummal (VEH), FLU-nal (20mg/ttkg), és FLU + Sigma1-R antagonistá

NE100-zal (1mg/ttkg). Az állatok posztisztkémiás túlélését egy hétig követtük. Külön kísérleti sorozatban 24 órás reperfúziót követően értékeltük a vese funkcionális és szöveti károsodását. A renális Sigma-1R – Akt - eNOS - nNOS útvonalat Western-blottal és immunofluoreszcens technikákkal vizsgáltuk 24 órás reperfúziót követően ill. iszkémiás inzultus nélkül, 30 perccel a kezelés után. Mértük a renális érátmérő változását *in vivo* multifoton-mikroszkópiával. A NO szerepének tisztázására vizsgálatainkat a következő kezelési csoportokkal egészítettük ki: FLU + non-szelektív NOS gátló L-NAME (10mg/ttkg), FLU + szelektív eNOS gátló L-NIO (20mg/ttkg), FLU + szelektív nNOS gátló 7-NI (25mg/ttkg).

## Eredmények

### DNP

A hét hetes cukorbeteg állatok arteriális középnyomása megegyezett a kontrollokéval és a RAAS gátló kezelések sem befolyásolták a diabéteszes patkányok vérnyomását.

A diabéteszes állatok alacsonyabb pulzusszámát a RAAS gátló kezelések közül csak az aldoszteron antagonisták növelték.

A cukorbeteg patkányok testtömege csökkent. A metabolikus szérumparaméterek (glükóz, össz-koleszterin, LDL-koleszterin, triglicerid) emelkedtek a diabéteszes csoportban a kontrollhoz képest. A lozartán és az enalapril kezelés csak a glükóz szintet csökkentette, míg az aldoszteron antagonisták valamennyi vizsgált értéken javítottak.

A cukorbeteg állatok a DNP-ra jellemző eltéréseket mutatták: magasabb volt a vese-testtömeg indexük, ami vesehipertrófiára utal; emelkedett a szérum karbamid, kreatinin és kálium szintjük és alacsonyabb volt a szérum nátrium értékük. Az enalapril kizárólag a vese/testtömeg indexet csökkentette, a lozartán a kreatinin és kálium értékeket is mérsékelte, míg az aldoszteron antagonisták valamennyi paraméteren javítottak.

A cukorbeteg állatokban a DNP-ra jellemző hisztológiai károsodás is kialakult: nőtt a mezangiális mátrix mennyisége, az arteriális hialinizáció mértéke, valamint megjelent az Armanni-Ebstein vakuoláris tubulusatrófia. Masson festéssel igazoltuk, hogy a diabéteszes állatokban fokozódott a vese szövetét destruáló intersticiális fibrózis kialakulása. Valamennyi RAAS gátló kezelés jelentősen mérsékelte a diabétesz indukálta szöveti károsodást: egyaránt csökkent a mezangiális mátrix expansió, az arterioláris hialinizáció és az intersticiális fibrózis mértéke.

A DNP patomechanizmusában és a RAAS gátlók hatékonyságának hátterében a fibrózis egyik első lépéseként tekinthető EMT szerepe is feltételezhető, melynek fő markere az  $\alpha$ SMA. A diabéteszes állatok veséjében megemelkedett az  $\alpha$ SMA fehérje mennyisége, melyet valamennyi RAAS gátló kezelés csökkentett.

Korábban kimutattuk, hogy DNP-ban nő a renális NKA szintje, ugyanakkor az enzim áthelyeződik és ezáltal funkcióját veszti. Jelen vizsgálatainkban különböző RAAS gátlókkal kezelt csoportokban mértük a renális NKA fehérje mennyiségét. A diabéteszes csoportban megemelkedett a NKA fehérje mennyisége, melyet az enalapril kivételével valamennyi RAAS gátló, legnagyobb mértékben az eplerenon csökkentett.

Az immunhisztológiai vizsgálat során kontrollokban a NKA a tubuláris bazálmembrán mentén helyezkedett el. A diabéteszes csoportban megjelent a fehérje az apikális membránnál is. Az enzim áthelyeződését az apikális membránra az összes RAAS gátló kezelés kivédte, a citoplazmatikus festődés kiszélesedését az enalapril kivételével valamennyi RAAS gátló kezelés, legnagyobb mértékben a spironolakton mérsékelte.

A tubulusok NKA-ára kifejtett direkt glükotoxicitás és a glükóz ozmotikus tulajdonságától független hatásának elkülönítésére, valamint a RAAS gátlók effektivitásának elemzésére végeztük el sejtkultúrás kísérleteinket. A magas cukortartalmú médiumban tartott HK-2 proximális tubulussejtekben megnőtt a NKA fehérje

mennyisége, melyet a lozartán kivételével valamennyi RAAS gátló, legnagyobb mértékben az aldoszteron antagonisták csökkentettek. A glükóz helyett azonos ozomlaritású mannózos médiumban tenyésztett sejtekben is emelkedett a NKA fehérje mennyisége a kontrollokhoz képest, de nem olyan mértékben, mint a magas glükózon tartott sejtekben.

## I/R

A FLU kezelés növelte a posztiszkémiás túlélést a VEH-hoz képest. A VEH csoportban 36 (29-72) a FLU csoportban 67 (41-168), a FLU+NE100 csoportban pedig 49 óra (28-72) volt az állatok medián túlélése. A FLU csoportban 50 óra elteltével az állatok 70%-a még életben volt, míg a VEH csoportban erre az időpontra a patkányok 90%-a elhullott. A FLU+NE100 csoportban a FLU mellett alkalmazott Sigma-1R gátló kezelés a túlélést közel a VEH csoport szintjére csökkentette.

A vesefunkció az iszkémiát 24 órával követően minden kezelési csoportban romlott a kontrollokhoz képest, így a kreatinin, valamint a karbamid értékekben egyaránt jelentős emelkedést tapasztaltunk. A FLU kezelés csökkentette mind a kreatinin, mind a karbamid értéket a VEH-hoz képest. A FLU+NE100 csoportban a vesefunkciós paraméterek értéke ismét a VEH szintjére emelkedett.

I/R követően a hemoglobin és hematokrit szintje csökkent, a fehérvérsejt szám emelkedett a kontroll csoporthoz képest. FLU kezelés hatására a hemoglobin és hematokrit normalizálódott, a fehérvérsejtszám pedig csökkent. Az NE100 hatására a VEH csoporthoz hasonló értékeket mértünk.

A kontroll állatok veséje normális struktúrát mutatott, melyet ép sejtmagok és ép kefeszegély jellemez. Ehhez viszonyítva a VEH-mal kezelt, iszkemizált állatok veséjében számottevő glomeruláris és tubuláris károsodást láttunk, mely a glomerulusok hipercellularitásában, a kacsolumenek mérsékelt kollapszusában, valamint a tubulusok epitelsejtjeinek vakuolizációjában és nekrozisában nyilvánult meg. A FLU kezelt állatokban a szöveti

szerkezet károsodása kisebb mértékű volt, mind a glomeruláris, mind a tubuláris szerkezetekben. A FLU+NE100 csoportban a VEH csoporthoz hasonló mértékű glomeruláris és tubuláris léziót tapasztaltunk.

A vesék funkcionális és strukturális károsodásának élő állatban történő meghatározására multifoton mikroszkópos képalkotást végeztünk, mellyel a hagyományos fénymikroszkópos analízis során tapasztalt elváltozások alátámasztása mellett további strukturális tényezők vizsgálatára nyílt lehetőség. A kontrollokban funkcionálisan ép kefeszegély ábrázolódott és az epitelsejtek, sejtmagok struktúrája megtartott volt, a tubulusok lumenét nem foglalta el nekrotikus szövettörmelék. I/R hatására eltűnt a tubulusok felszínéről a kefeszegély, a sejtmagok feltöredezték, struktúrájukat veszítették és a tubulusok lumenében jelentős mennyiségű szövettörmelék halmozódott fel. A FLU-nal kezelt állatok veséjében kisebb mértékű volt a károsodás: maradt funkcionális kefeszegély, a sejtmagok integritása jobban megtartott volt és kevesebb volt az elhalt szövettörmelék a lumenben. Az NE100 felfüggesztette a FLU hatását, ismét a VEH csoporthoz hasonló képet láttunk.

Mivel a FLU javította a túlélést és csökkentette a szisztémás gyulladás valamint a vesekárosodás mértékét, és a Sigma-1R agonistájaként befolyással lehet a NOS rendszerre, azt feltételeztük, hogy értágulatot, jobb vesekeringést biztosít, és így fejt ki renoprotektív hatását. Ennek bizonyítására multifoton mikroszkóppal, élő állatokban megmértük az intrarenális kapillárisok átmérőjét. Méréseink alapján 24 órás I/R hatására a veseerek átmérője csökkent, vazokonstrikció alakult ki, míg FLU kezelés hatására megnövekedett érátmérőt tapasztaltunk. NE100 adását követően ismét kisebb érátmérőt mértünk a FLU kezelt csoporthoz képest.

Mivel feltételezzük a NOS rendszer szerepét a FLU értágító hatásában, NOS gátlókat adtunk a FLU-nal egy időben, 30 perccel az iszkémiás inzultus előtt. Mind a három alkalmazott NOS



inhibitor felfüggesztette a FLU értágító hatását, de nem azonos mértékben. A legerősebb hatása a nNOS gátló 7-NI-nek volt, ez nagyobb mértékű érszűkületet váltott ki, mint a nem szelektív NOS gátló L-NAME, illetve az eNOS gátló L-NIO, melyek közel azonos mértékben függesztették fel a FLU hatását.

Mivel a FLU vazodilatatív hatása mögött a Sigma-1R–Akt–eNOS jelátviteli útvonal szerepe feltételezhető, ezért az egyes kezelési csoportokban mértük mindhárom fehérje mennyiségi változásait. A renális Sigma-1R, Akt és eNOS fehérjék szintje iszkémiás károsodás hatására 24 órás reperfüziót követően megemelkedett. A FLU kezelés az Akt és az eNOS fehérjék expresszióját a kontrollok szintjére csökkentette, míg a FLU+NE100 csoportban a Sigma-1R antagonistá hatására ismét emelkedett a proteinek mennyisége. A Sigma-1R expressziója nem változott az egyes kezelések hatására.

A Sigma-1R aktiválása kapcsán felmerül a fehérje áthelyeződése a sejten belül, melynek vizsgálatára immunfluoreszcens jelölést alkalmaztunk. A kontroll állatok, illetve a FLU kezelt vesékben a tubulusok esetén mindhárom fehérje a maghoz lokalizáltan helyezkedett el, míg a VEH és a FLU+NE100 csoportokban a vizsgált proteinek a citoplazmában is kifejeződtek. Az összevetülő képeken a Sigma-1R, Akt és eNOS fehérjék kolokalizációja ábrázolódott. A glomerulusok esetén a kontroll csoportban az eNOS kizárólag a maghoz lokalizáltan volt jelen, míg a Sigma-1R és az Akt alig expresszáldott. I/R hatására a VEH csoportban megjelentek a Sigma-1R és Akt fehérjék a glomerulusban, az eNOS pedig áthelyeződött a citoplazmába. A FLU kezelés csökkentette a Sigma-1R, valamint az Akt glomeruláris expresszióját, az eNOS itt is kizárólag a maghoz asszociáltan volt jelen. A Sigma-1R antagonistá NE100-zal történt kezelést követően a VEH csoporthoz hasonlóan emelkedett volt a Sigma-1R és az Akt mennyisége a glomerulusban, míg az eNOS ismételtén a citoplazmába helyeződött. A három fehérje a glomerulusokban a tubulusokhoz hasonlóan kolokalizációt mutatott.

Mivel 24 órás I/R-t követően FLU kezelés hatására a vazodilatátor eNOS szintje csökkent, ugyanakkor a FLU növelte az intrarenális erek átmérőjét, úgy gondoltuk, hogy esetleg egy másik NOS, a nNOS tehető felelősé ezekért a hatásokért. Ezért lemértük a vesék nNOS fehérje mennyiségét, és azt találtuk, hogy I/R hatására ugyan nőtt a fehérje expressziója, de a FLU kezelt csoportban még több volt a fehérje mennyisége, és a Sigma-1R antagonistá NE100 hatására ismét a VEH szintjére csökkent.

Egy másik lehetőség a Western-blot eredmények és az érátmérők közötti ellentmondásnak, hogy 30 perccel a FLU beadása után, tehát az iszkémia kezdetekor már vazodilatáció áll fenn a FLU-nal kezelt csoportban, mely 24 órával később is fennáll. Ezért mértük meg az állatok intrarenális érátmérőjét 30 perccel a FLU ill. a FLU+NE100 beadását követően iszkémia nélkül. A FLU már 10 perccel a beadását követően jelentős értágulatot idézett elő, 30 perccel a kezelés után átlagosan 2  $\mu$ m-rel nőtt a kapillárisok átmérője. Ezt a vazodilatációt a Sigma-1R antagonistá NE100 teljesen felfüggesztette. NOS gátlókat adva a FLU mellé azt tapasztaltuk, hogy iszkémiás inzultus nélkül, 30 perccel a hatóanyagok beadását követően a szelektív eNOS gátló L-NIO semlegesítette legnagyobb mértékben a FLU értágító hatását, míg a szelektív nNOS gátló bizonyult a leggyengébbnek.

Mivel 30 perccel a FLU beadását követően jelentős intrarenális értágulatot tapasztaltunk, lemértük a vazodilatatív Sigma-1R - NOS rendszer fehérjék expresszióját is. 30 perccel a FLU beadását követően nőtt a Sigma-1R – Akt – eNOS fehérjék expressziója, míg a nNOS nem változott a kontrollokhoz képest. A Sigma-1R antagonistá NE-100 hatására ismét a kontrollok szintjére csökkent a Sigma-1R – Akt – eNOS fehérjék renális mennyisége, míg a nNOS expressziója megnőtt.

## Összefoglalás

A diabétesz mellitusz miatt vesekárosodásban szenvedő betegek száma világszerte, így hazánkban is folyamatosan növekszik, jelenleg a DNP a felnőttkori veseelégtelenség vezető oka. A DNP talaján kialakuló végstádiumú veseelégtelenséggel kezelt betegek száma is jelentősen emelkedett az utóbbi években, így egyre többen kerülnek transzplantációs listára és várnak veseátültetésre. A NTx hosszú távú kimenetelét számos tényező közül az I/R-s károsodás befolyásolja legnagyobb mértékben. Az I/R pontos patomechanizmusának feltárása új terápiás támpontok kidolgozását segítheti elő, mellyel jelentősen javítható a betegek életminősége és várható élettartama.

Vizsgálatainkban a különböző RAAS gátlók monoterápiás hatékonyságát hasonlítottuk össze diabéteszes állatmodellben. Eredményeink alapján az aldoszteron antagonisták monoterápiában alkalmazva legalább olyan hatékonyak, ha nem hatékonyabbak a rutinszerűen alkalmazott ACE inhibitorok és ARB-k mellett a STZ indukálta DNP progressziójának kivédésében. Emellett felmerül az EMT és a NKA kórélettani szerepe a DNP kialakulásában és új terápiás támpontot szolgáltatathat a RAAS gátlók alkalmazása során. Ugyanakkor számos klinikai vizsgálat szükséges eredményeink alátámasztásához, illetve az aldoszteron antagonisták monoterápiás alkalmazásának bevezetéséhez a DNP kezelésében.

A jelenlegi terápiás protokollok nem lassítják kellő mértékben a DNP progresszióját, így a betegek jelentős hányada továbbra is a DNP utolsó fázisába, végstádiumú veseelégtelenségbe kerül. A végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek számára az ideális terápia a NTx, mely a dialízissel szemben jobb életminőséget, illetve hosszabb túlélést biztosít. A modern immunszuppresszív kezelések révén az akut rejekciók száma jelentősen csökkent, azonban a NTx során elkerülhetetlenül fellépő I/R károsodás, mely a krónikus allograft diszfunkció vezető oka, továbbra is megoldatlan problémát jelent.

Vizsgálataink során az iszkémiás inzultust megelőzően *ip.* adott Sigma-1R agonista FLU növelte az állatok posztiszkémiás túlélését, csökkentette a vese strukturális és funkcionális károsodását, növelte az intrarenális kapillárisok átmérőjét, és befolyásolta a Sigma-1R – NOS rendszert.

Eredményeink alapján a krónikusan, jelentős mellékhatások nélkül a klinikumban már alkalmazott FLU védő funkcióval bír renális I/R károsodás során. Renoprotektivitása háttérében pedig a FLU vazodilatatív hatását és a Sigma-1R - NOS rendszer szerepét feltételezzük.

Abban bízunk, hogy eredményeink az ismeretlen utak felderítése mellett, új terápiás területeket nyithatnak már törzskönyvezett gyógyszerek számára, bővítve ezzel a krónikus vesekárosodás kezelésében használható készítmények kelléktárát.

## Saját közlemények bibliográfiai adatai

### Az értekezés témájában megjelent közlemények

1. NF Bánki, S Kőszegi, L Wagner, L Lénárt, D Varga, R Gellai, J Hodrea, Á Vér, AJ Szabó, T Tulassay, A Fekete: Új terápiás támpontok a diabéteszes nefropátia kezelésében: a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer és a Na/K ATPáz szerepe. *Gyermekgyógyászat* (2013) 64: 70-74
2. NF Bánki, A Ver, LJ Wagner, A Vannay, P Degrell, A Prokai, R Gellai, L Lenart, D Nagy Szakal, E Kenesei, K Rosta, G Reusz, AJ Szabo, T Tulassay, C Baylis, A Fekete: Aldosterone Antagonists in Monotherapy are Protective Against Streptozotocin-Induced Diabetic Nephropathy in Rats. *Plos One* (2012) 7:e39938. **IF: 3,72**
3. Á Prókai, A Fekete, K Pásti, K Rusai, NF Bánki, G Reusz, AJ Szabó: The importance of different immunosuppressive regimens in the development of posttransplant diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes* (2012)\_13: pp. 81-91. **IF: 2,160**
4. Á Prókai, A Fekete, NF Bánki, V Müller, Á Vér, P Degrell, K Rusai, L Wagner, Á Vannay, M Rosta, U Heemann, RM. Langer, T Tulassay, Gy Reusz, AJ. Szabó: Renoprotective effect of erythropoietin in rats subjected to ischemia/reperfusion injury: Gender differences. *Surgery* (2011) 150 : 39-47. **IF: 3,103**
5. A Fekete, K Rusai, V Müller, Á Prókai, Á Vér, NF Bánki, K Gál, T Tulassay, Gy Reusz, AJ Szabó: Iszkémia/reperfúziós vesekárosodás patomechanizmusának experimentális vizsgálata. *Gyermekgyógyászat* (2009) 60: 14-20.

### Az értekezés témájában megjelent absztraktok

1. Á Hosszú, NF Bánki, Zs Antal, S Kőszegi, L Wagner, Á Prókai, R Gellai, L Lénárt, Á Vannay, V Müller, AJ Szabó,

- T Tulassay, A Fekete: Sigma-1 receptor agonist treatment is protective against renal ischemia/reperfusion injury. *Pediatric Nephrology* (2012) 27: 1618-1619.
2. S Kőszegi, NF Bánki, L Wagner, Á Hosszú, L Lénárt, R Gellai, T Tulassay, A Fekete: Renin-angiotensin-aldosterone system blockers in diabetic nephropathy: the role of epithelial to mesenchymal transition. *Pediatric Nephrology* (2012) 27: 1783.
  3. NF Bánki, Á Hosszú, Zs Antal, S Kőszegi, L Wagner, R Gellai, L Lénárt, Á Vannay, V Müller, AJ Szabó, T Tulassay, A Fekete: The role of the Sigma-1 receptor - Akt - eNOS pathway in renal ischemia/reperfusion injury. *Pediatric Nephrology* (2012) 27: 1618.
  4. L Wagner, NF Bánki, Á Vér, Á Prókai, S Kőszegi, Á Hosszú, AJ Szabó, A Fekete: Az aldosteron-antagonisták monoterápiában is hatékonyak diabeteses nephropathiában. *Diabetologia Hungarica* (2012) XX: 162.
  5. NF Bánki, L Wagner, Á Vér, Á Prókai, M Rosta, Á Vannay, R Gellai, AJ Szabó, T Tulassay, A Fekete: The renin-angiotensin-aldosterone-system (RAAS) blockers in diabetic nephropathy (DN). *Pediatric Nephrology* (2011) 26: 1640.
  6. L Wagner, NF Bánki, Á Prókai, AJ Szabó, Á Vér, A Fekete: The Effect of Losartan on NA/K-Atpase (NKA) and Heat Shock Protein (HSP) 72 in Rats with Diabetic Nephropathy. *Pediatric Nephrology* (2010) 25: 1833.
  7. NF Bánki, L Wagner, Á Prókai, Á Vér, Á Vannay, AJ Szabó, A Fekete: The Difference between Renin-Angiotensin-Aldosterone-System (RAAS) Inhibitors in Diabetic Nephropathy. *Pediatric Nephrology* (2010) 25: 1834.
  8. Á Prókai, A Fekete, K Rusai, NF Bánki, V Müller, L Wagner, Á Vér, T Tulassay, AJ Szabó: The Effect Of Erythropoietin (Epo) On Hypoxia Inducible Factor

(Hif)System During Renal Ischemic Reperfusion (I/R) Injury: Gender Differences. *Pediatric Nephrology* (2009) 24: 1875.

9. Á Prókai, A Fekete, K Rusai, V Müller, L Wagner, P Degrell, NF Bánki, Á Vannay, B Szebeni, T Tulassay, AJ Szabó: The protective role of erythropoietin (EPO) in renal ischemic reperfusion (I/R) injury: gender differences. *Pediatric Nephrology* (2008) 23: 1594.

#### Más témában megjelent publikációk

1. NF Bánki, K Rusai, É Károly, B Szebeni, Á Vannay, P Sallay, Gy Reusz, T Tulassay, AJ Szabó, A Fekete: A hősokkfehérje 72 genetikai polimorfizmusainak összefüggése a gyermekkori vesebetegségekkel *Hypertonia és Nephrologia* (2012) 16: 213-217.
2. H Olbrich, M Schmidts, C Werner, A Onoufriadis, NT Loges, J Raidt, NF Bánki, A Shoemark, T Burgoyne, S Al Turki, ME Hurles, UK10K, G Köhler, J Schroeder, G Nürnberg, P Nürnberg, EMK.Chung, R Reinhardt, JK Marthin, KG Nielsen, HM Mitchison, H Omran: Recessive HYDIN mutations cause Primary Ciliary Dyskinesia without randomization of left/right body asymmetry. *Am J Hum Gen* (2012) 91: 672-684 **IF: 10,603**
3. K Molnár, A Vannay, B Szebeni, NF Bánki, E Sziksz, A Cseh, H Györffy, PL Lakatos, M Papp, A Arató, G Veres: Intestinal alkaline phosphatase in the colonic mucosa of children with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* (2012) 18:3254-9. **IF: 2,471**
4. K Molnár, A Vannay, E Sziksz, NF Bánki, H Györffy, A Arató, A Dezsőfi, G Veres: Decreased mucosal expression of intestinal alkaline phosphatase in children with coeliac disease. *Virchows Archiv* (2012) 460:157-161. **IF: 2,491**

5. K Molnar, A Vannay, E Sziksz, NF Banki, A Cseh, H Györffy, A Dezsöfi, A Arató, G Veres: Az intestinalis alkalikus foszfataz szerepe gyermekkori gyulladasos belbetegsegben es coeliakiaban. *Orvosi Hetilap* (2012) 153: 1389-1395.
6. K Molnár, A Vannay, B Szebeni, H Györffy, E Sziksz, A Cseh, NF Bánki, A Dezsőfi, PL Lakatos, M Papp, A Arató, T Tulassay, G Veres: Intesztinális alkalikus foszfatáz vizsgálata krónikus bélgyulladásban (IBD) szenvedő gyermekek bélnyálkahártyájában. *Gyermekegyógyászat* (2011) 62: 105-109.
7. K Rusai, NF Banki, A Prokai, L Podracka, B Szebeni, T Tulassay, GS Reusz, P Sallay, R Körmendy, AJ Szabo, A Fekete: Heat shock protein polymorphism predisposes to urinary tract malformations and renal transplantation in children. *Transplantation Proceedings* (2010) 42: 2309-2311. **IF: 0,993**
8. A Fekete, AJ Szabó, NF Banki, B Györffy, T Tulassay, B Vásárhelyi. Pooling Analysis of Genetic Data: Heat Shock Protein HSPA1B (1267)G Allele: a Possible Selection Factor for Civilization Diseases?! New York: Nova Science Publishers Inc., 2008. pp. 153-163.
9. E Karoly, A Fekete, NF Banki, B Szebeni, A Vannay, AJ Szabo, T Tulassay, GS Reusz. Heat shock protein 72 (HSPA1B) gene polymorphism and Toll-like receptor (TLR) 4 mutation are associated with increased risk of urinary tract infection in children. *Pediatric Research* (2007) 61: 371-374. **IF: 2,839**